

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät – Charité Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ultraschallelastografie des Pankreas

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Christian Burkhardt
aus Bayreuth

Datum der Promotion: 04.06.2021

Für meine Eltern.

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Mai 2020 im Journal „Investigative Radiology“ veröffentlicht. Die folgende Arbeit basiert entsprechend auf der im Rahmen der Promotionsleistung vollzogenen Publikation "Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility" (1). Tabellen und Abbildungen wurden in modifizierter Form mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. übernommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------------|
| ZUSAMMENFASSUNG | VI |
| ABSTRACT | VIII |
| Abkürzungsverzeichnis..... | IX |
| 1 Darstellung des Forschungsstandes..... | 1 |
| 1.1 Pankreas | 1 |
| 1.2 Ultraschallelastografie | 2 |
| 1.2.1 Einführung | 2 |
| 1.2.2 Gesundes Pankreas..... | 4 |
| 1.2.3 Verlässlichkeit..... | 4 |
| 1.2.4 Physiologische Einflüsse..... | 4 |
| 1.2.5 Duktales Adenokarzinom des Pankreas | 5 |
| 2 Zeitharmonische Elastografie | 6 |
| 2.1 Vertiefung der Methodik | 6 |
| 2.2 Anwendung der zeitharmonischen Elastografie | 7 |
| 2.2.1 Gesunde Studienteilnehmende | 7 |
| 2.2.2 Pankreaskarzinom | 8 |
| 2.2.3 Diabetes Mellitus Typ I..... | 8 |
| 3 Neue Ergebnisse der zeitharmonischen Elastografie..... | 9 |
| 3.1 Studienpopulation | 9 |
| 3.2 Gesundes Pankreas | 10 |
| 3.3 Verlässlichkeit | 10 |
| 3.4 Physiologische Einflüsse | 10 |
| 3.5 Duktales Adenokarzinom des Pankreas..... | 12 |
| 3.6 Ausblick Diabetes Mellitus Typ I..... | 14 |
| 4 Diskussion | 15 |
| 5 Klinische Anwendungen und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen... 18 | |
| Literaturverzeichnis..... | X |
| Abbildungsverzeichnis | XIII |
| Tabellenverzeichnis | XIII |
| Anteilerklärung..... | XIV |
| Eidesstattliche Versicherung..... | XV |
| Auszug aus der Journal Summary List..... | XVI |

| | |
|---|---------------|
| Druckexemplar der ausgewählten Publikation | XVII |
| Lebenslauf | XXIV |
| Publikationsliste | XXVI |
| Danksagung..... | XXVIII |

ZUSAMMENFASSUNG

Darstellung des Forschungsstandes: Mit steigender Mortalität stellt das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) eine diagnostische Herausforderung dar. Für das Verständnis der Erkrankung sind das Wissen über das gesunde Pankreas, sowie physiologische Einflussfaktoren auf die Gewebemechanik unerlässlich. Entsprechend gab es bereits früher Ansätze die Gewebeeigenschaften des Pankreas zu untersuchen. Mittels drei verschiedener Methoden der Ultraschallelastografie (USE) wurden Scherwellengeschwindigkeiten (SWS) für Pankreasgewebe bestimmt: i) Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), ii) Shear Wave Elastography (SW-EG), und iii) Point Shear Wave Elastography (pSWE). Die mittlere Scherwellengeschwindigkeit für gesundes Pankreasgewebe betrug $1,17 \pm 0,14$ (Reichweite: 0,97 – 1,40) m/s. Insgesamt zeigen die USE-Methoden gute bis sehr gute Reproduzierbarkeit (pSWE: Intraklassenkorrelationen [ICC] von 0,57 – 0,98). Als signifikante physiologische Einflussfaktoren auf die pankreatische Steifigkeit wurden erhöhtes Alter für pSWE ($P < 0,01$; univariate Analyse: $P = 0,04$) und endoskopische Ultraschallelastografie ($P < 0,01$), weibliches Geschlecht für pSWE ($P < 0,01$), erhöhter Alkoholkonsum für pSWE (univariate und multivariate Analyse $P < 0,01$), sowie eine tiefere Lage des Pankreas für pSWE (univariate und multivariate Analyse $P < 0,01$) beschrieben. In zwei Studien erfolgte für ARFI die Abgrenzung des PDAC zu gesundem Pankreasgewebe mit Sensitivitäten und Spezifitäten von 56,4 – 88 % und 96 – 100 %. Eine Studie beschrieb hierfür einen Grenzwert von 1,36 m/s. Die durchschnittliche SWS für PDAC betrug $2,48 \pm 0,23$ (Reichweite: 2,34 – 2,74) m/s.

Zeitharmonische Elastografie (THE): Als Methode der Scherwellenelastografie kann durch die THE eine nicht-invasive Quantifizierung der Gewebemechanik erfolgen. Die Quantifizierung erfolgt auf Grundlage unterschiedlicher Scherwellenlängen in Abhängigkeit der Steifigkeit des Gewebes. Insbesondere in der Verlaufsbeurteilung von Leberfibrose, sowie der Tumorquantifizierung, findet die THE Einsatz im klinischen Alltag.

Neue Ergebnisse: Im Rahmen einer ersten Studie zur Pankreas-THE wurden i) Referenzwerte für gesundes Pankreasgewebe bestimmt (SWS: $1,63 \pm 0,04$ m/s), ii) eine hohe Wiederholbarkeit (ICC: 0,99), sowie exzellente Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchenden (ICC: 0,97) gezeigt, iii) eine positive Korrelation der Steifigkeit mit steigendem Alter identifiziert ($r = 0,45$; $P = 0,01$), iv) tumoröses Pankreasgewebe quantifiziert (SWS: $1,88 \pm 0,07$ m/s), sowie v) durch Grenzwerte von 1,70 bzw. 1,73 m/s mit optimaler diagnostischer Genauigkeit gesundes Pankreasgewebe von Tumorgewebe (Sensitivität / Spezifität: 100 % / 100 %) abgegrenzt.

Schlussfolgerung: Die Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften des Pankreas ist durch verschiedene ultraschallbasierte Elastografieverfahren möglich. Die zeitharmonische Elastografie ermöglicht momentan als einziges Verfahren Elastogramme im gesamten Sichtfeld darzustellen und bietet somit die derzeit höchste diagnostische Genauigkeit für die nicht-invasive Identifikation von Pankreastumoren.

ABSTRACT

State of research: With increasing mortality, ductal adenocarcinoma of the pancreas (PDAC) presents a diagnostic challenge. Knowledge of the healthy pancreas as well as physiological factors influencing tissue mechanics is essential for understanding the disease. There are earlier ultrasound elastography-based (USE) approaches (via Acoustic Radiation Force Impulse [ARFI], Shear Wave Elastography and Point Shear Wave Elastography [pSWE]) to investigate the tissue properties of the pancreas in the literature which reported a mean shear wave velocity (SWS) of 1.17 ± 0.14 (range: 0.97 – 1.40) m/s for healthy pancreatic tissue. Overall, the USE methods show good reproducibility (pSWE: intraclass correlations [ICC] of 0.57 – 0.98). Increased age for pSWE ($P < 0.01$; univariate analysis: $P = 0.04$) and endoscopic ultrasound elastography ($P < 0.01$), female gender for pSWE ($P < 0.01$), increased alcohol consumption for pSWE (univariate and multivariate analysis $P < 0.01$), and a deeper pancreatic location for pSWE (univariate and multivariate analysis $P < 0.01$) were described as physiological influences on pancreatic stiffness. In two studies, PDAC was differentiated from healthy pancreatic tissue via ARFI with sensitivities and specificities of 56.4 – 88% and 96 – 100%. One study described a cut-off value of 1.36 m/s. The average SWS for PDAC was 2.48 ± 0.23 (range: 2.34 – 2.74) m/s.

Time-harmonic elastography (THE): As a method of shear wave elastography, THE can provide a non-invasive quantification of tissue mechanics. The quantification is based on different shear wave lengths depending on the tissue stiffness. THE is being used for the assessment of liver fibrosis and tumor quantification.

New findings: As a first study on pancreatic THE i) reference values for healthy pancreatic tissue (SWS: 1.63 ± 0.04 m/s) were determined, ii) a high repeatability (ICC: 0.99), as well as excellent interobserver agreement (ICC: 0.97) was shown, iii) a positive correlation of stiffness with increasing age ($r = 0.45$; $P = 0.01$) was identified, iv) tumorous pancreatic tissue (SWS: 1.88 ± 0.07 m/s) was quantified, and v) healthy pancreatic tissue was distinguished from tumor tissue by threshold values of 1.70 and 1.73 m/s with optimal diagnostic accuracy (sensitivity / specificity: 100 % / 100 %).

Conclusion: The characterization of the mechanical properties of the pancreas is possible by different ultrasound-based elastography methods. Time-harmonic elastography is currently the only method that allows elastograms to be displayed over the entire field-of-view and thus offers the highest diagnostic accuracy currently available for the non-invasive identification of pancreatic tumors.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| ARFI | Acoustic Radiation Force Impulse |
| AUC | Fläche unter der Kurve (<i>Area under the Curve</i>) |
| CT | Computertomografie |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| ICC | Intraklassenkorrelation |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| PDAC | duktales Adenokarzinom des Pankreas |
| PDAC-NT | von Tumor nicht affektiertes Pankreasgewebe |
| PDAC-T | pankreatisches Tumorgewebe |
| pSWE | Point Shear Wave Elastography |
| RC | Wiederholbarkeitskoeffizient (<i>Repeatability Coefficient</i>) |
| ROI | Bereich von Interesse (<i>Region of Interest</i>) |
| SWS | Scherwellengeschwindigkeit |
| SW-EG | Scherwellenelastografie (<i>Shear Wave Elastography</i>) |
| THE | zeitharmonische Elastografie |
| USE | Ultraschallelastografie |
| wCV | Variationskoeffizient innerhalb des Studienteilnehmenden (<i>Within-case Coefficient of Variance</i>) |

1 Darstellung des Forschungsstandes

1.1 Pankreas

Das Pankreas ist ein glanduläres Organ, welches sich keilförmig im menschlichen Oberbauch erstreckt. Es liegt sekundär retroperitoneal und wird anatomisch in Caput, Corpus und Cauda eingeteilt. Bezüglich der Prozessierung von Proteinen, Kohlenhydraten und Fettsäuren, sowie der Glukosehomöostase, nimmt es eine Schlüsselposition im Verdauungsvorgang ein (2). Dies setzt sowohl exokrine als auch endokrine Drüsenfunktionen voraus. Das endokrine Pankreas besteht hauptsächlich aus Langerhans-Inseln, Zellverbänden, die insbesondere β -Zellen enthalten, welche zur Blutzuckerregulation Insulin direkt in das Blut ausschütten. Für die Verdauung von Proteinen, Kohlenhydraten und Fettsäuren produziert das exokrine Pankreas täglich bis zu 2-3 Liter seröses Sekret (3). Durch die Azinuszellverbände produziert, wird das Sekret durch das duktales System des Pankreas gesammelt und erreicht schließlich das Duodenum über die Vatersche Papille.

Mit einer über die Jahre steigenden Mortalität stellt das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) die vierthäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika dar (4). Es entsteht aus den duktales Zellen des Pankreas und ist bekannt für einen meist schnellen Progress und frühe Mikro-Metastasierung (5), welche zusammen zu einer äußerst niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 9 % (6) führen. Bezogen auf Subtypen stellt das PDAC die häufigste Form der pankreatischen Krebserkrankungen dar (7).

Das PDAC zeigt in seinen frühen Krankheitsstadien selten Symptome. Bei weiterem Tumorprogress können allgemeine Symptome wie Schmerzen, Übelkeit und Gewichtsverlust, sowie ein schmerzloser Ikterus auftreten (8). Insbesondere Tumore des Pankreaskopfes zeigen durch eine häufige Obstruktion der Gallenwege früher Symptome als Tumore im Bereich des Corpus und der Cauda (8). Die meist lange Symptomfreiheit, sowie unspezifische Symptomatik erschweren eine frühe Diagnosestellung, welche für eine erfolgreiche Therapie notwendig ist.

Die Bildgebung nimmt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik des PDAC ein. Grundsätzlich kommen dabei unterschiedliche Verfahren infrage. Die primäre bildgebende Diagnostik bei den o. g. allgemeinen Symptomen ist die transabdominelle Ultraschalluntersuchung. Durch eine häufig tiefe Lage des Pankreas, sowie Artefakte durch Darmgasüberlagerung, wird für die Diagnose von Pankreastumoren eine Sensitivität von 50 – 90 % (9) erreicht; vorteilhaft sind hierbei die schnelle Verfügbarkeit, sowie geringere Untersuchungskosten. Die weiterführende Diagnostik findet meist auf Basis der Schnittbilddiagnostik statt. Trotz ähnlich hoher diagnostischer Genauigkeit (Magnetresonanztomografie [MRT]: 90 %, Computertomografie [CT]: 89 %) (10) wird die CT-

der MRT-Bildgebung aufgrund günstigerer Untersuchungskosten, sowie besserer Verfügbarkeit, oftmals vorgezogen. Eine weitere Möglichkeit stellt die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) dar, welche mit hoher Genauigkeit Informationen über Gefäßinfiltration und Resektabilität liefern kann (8). Vorteilhaft ist dabei die Möglichkeit bei Bedarf bereits eine Feinnadelbiopsie im Tumorbereich bzw. von suspekten Lymphknoten zu entnehmen. Eine Biopsie ist bei resektablen Befunden in der Bildgebung präoperativ nicht empfohlen, da die histologische Interpretation häufig durch eine peritumorale Pankreatitis nur erschwert möglich ist (11).

Die einzig mögliche kurative Therapie des PDAC ist eine vollständige operative Resektion der Tumormasse mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (7). Die Resektabilität hängt dabei in erster Linie vom lokalen Tumorprogress (Infiltration, etc.), sowie der Fernmetastasierung ab (7). Durch die späte Symptomentwicklung, schnellen Tumorprogress sowie der frühen Metastasierung sind nur 15 – 20 % (12) der diagnostizierten PDACs primär resektabel. Nicht resektable Tumore werden via palliativer Chemo- sowie Schmerztherapie behandelt.

1.2 Ultraschallelastografie

1.2.1 Einführung

Die Elastografie ist ein bildgebendes Verfahren, welches seit Jahren in verschiedenen Bereichen der Medizin klinische Anwendung findet (13). Ähnlich der Palpation wird dabei die Steifigkeit des Gewebes untersucht. Mithilfe von Elastografie kann beispielsweise nicht-invasiv der Fortschritt einer Leberfibrose verfolgt (14), oder gesundes Gewebe von Tumorgewebe unterschieden werden (15). Die Elastografie zielt auf die Abbildung der visko-elastischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes ab. In dieser Arbeit stehen hauptsächlich die ultraschallelastografischen Methoden im Fokus.

Prinzipiell wird zwischen Scherwellengeschwindigkeits-Bildgebung (engl.: Shear-wave speed imaging) und Verzerrungs-Bildgebung (engl.: Strain imaging) unterschieden. Hierbei ist die Art und Weise der Anregung des untersuchten Gewebes entscheidend (15) (siehe Abbildung 1). Für die Scherwellengeschwindigkeits-Bildgebung werden durch angelegte Impulse Scherwellen generiert, welche in steiferem Gewebe schneller propagieren als in weniger steifem Gewebe. Entsprechend können quantitativ Scherwellengeschwindigkeiten detektiert werden. Diese dienen als indirektes Maß für die Steifigkeit des untersuchten Gewebes. Die Verzerrungs-Bildgebung bestimmt hingegen die Steifigkeit anhand der durch applizierte Kompression bzw. Impulse herbeigeführten Längenänderung des untersuchten Gewebes. Die aufgebrachte Kraft kann dabei durch Druck des Schallkopfes auf das Gewebe (im Falle der Pankreaselastografie), durch einen

Ultraschallimpuls oder durch körpereigene Kräfte, wie dem Pulsieren der abdominalen Aorta, ausgeübt werden. Die Auswertung der Elastogramme kann hier qualitativ bzw. semi-quantitativ durch charakteristische Farbmuster für entsprechende Pathologien bzw. durch den Vergleich der Steifigkeit um die untersuchte Läsion herum erfolgen.

Unterschiedliche ultraschallelastografische Methoden befassten sich bereits mit der Darstellung und Quantifizierung der viskoelastischen Eigenschaften des Pankreas. In der Pankreaselastografie dominieren die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Verfahren (16-20), weniger häufig wurden die ebenso prinzipiell auf der Technik der ARFI basierenden Scherwellenelastografie (SW-EG) (21-23) bzw. Point Shear Wave Elastography (pSWE) (24) in Studien evaluiert. Der Scherwellengeschwindigkeits-Bildgebung ist auch die im Rahmen der Arbeit untersuchte THE zuzuordnen. Für die Verzerrungs-Bildgebung steht hingegen die endoskopische Ultraschallelastografie (EUS-Elastografie) als Methode im Fokus früherer Studien.

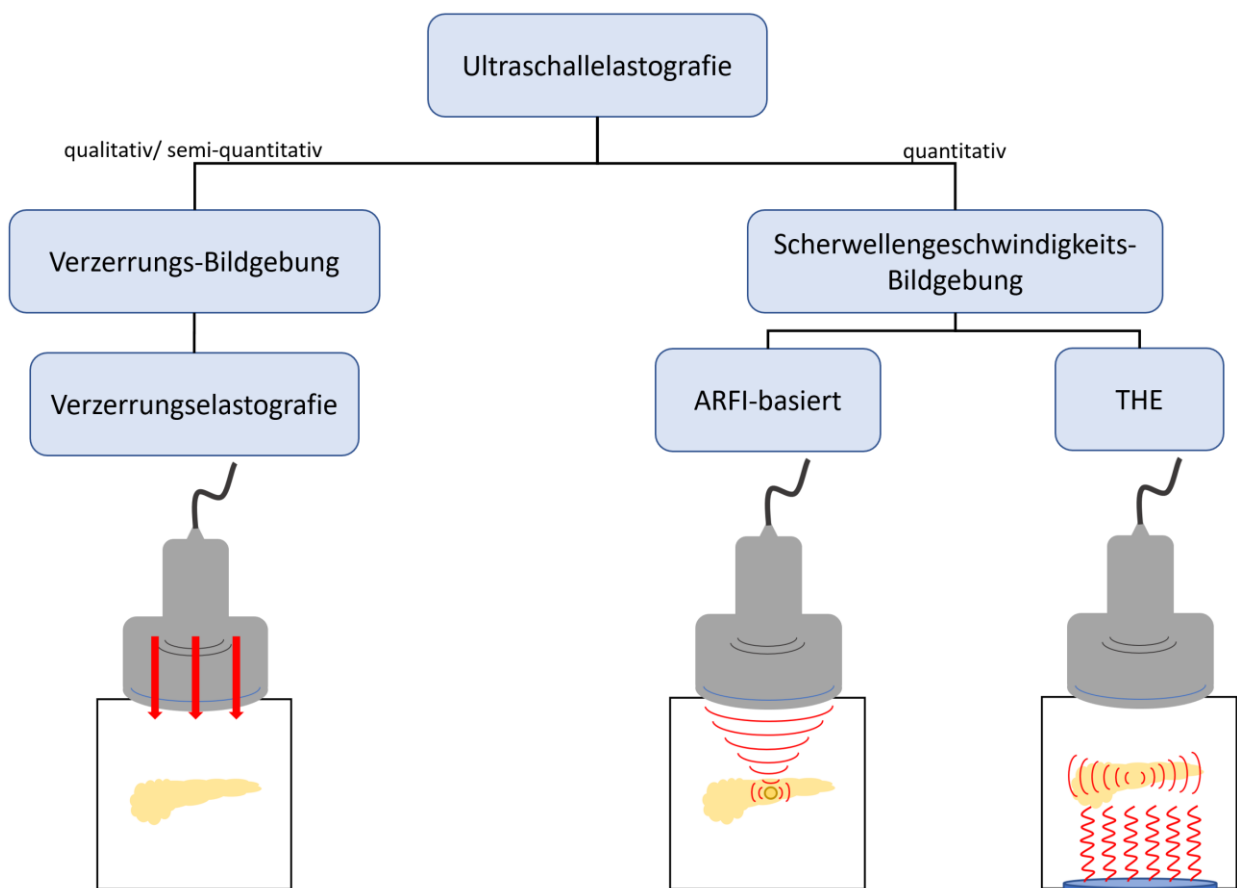


Abbildung 1: Ultraschallelastografische Untersuchungsmethoden des Pankreas. Überblick und schematische Darstellung der Modalitäten. ARFI = Acoustic Radiation Force Impulse, THE = Zeitharmonische Elastografie. Quelle: Eigene Darstellung.

1.2.2 Gesundes Pankreas

Mithilfe der beschriebenen Verfahren gelang bereits in zahlreichen Studien, sowohl durch Scherwellengeschwindigkeits-Bildgebung als auch durch Verzerrungs-Bildgebung, die Darstellung des gesunden Pankreas. Als mit der THE am ehesten vergleichbare Verfahren erreichen die ARFI-basierten Messverfahren für gesundes Pankreasgewebe Scherwellengeschwindigkeiten von durchschnittlich $1,17 \pm 0,14$ (Reichweite: 0,97 – 1,40) m/s¹ (16-24) (siehe Tabelle 1). Für die EUS-Elastografie ist als Vertreter der Verzerrungs-Elastografie aktuell nur eine qualitative bzw. semiquantitative Beurteilung des Pankreas möglich. Eine einheitliche quantitative Beurteilung wie in der Scherwellenelastografie gibt es nicht.

1.2.3 Verlässlichkeit

Insgesamt zeigen die ARFI-basierten Verfahren gute bis sehr gute Verlässlichkeit. Für pSWE konnten in einer Studie für die Wiederholbarkeit innerhalb eines Untersuchenden und zwischen verschiedenen Untersuchenden ICCs von 0,86 bis 0,98 und 0,93 bzw. 0,90 (25) erreicht werden. Weitere Arbeiten zur pSWE zeigten ICCs für Wiederholbarkeit innerhalb eines Untersuchenden von 0,57 und 0,70, sowie Wiederholbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchenden von 0,70 und 0,77 (24, 26).

1.2.4 Physiologische Einflüsse

Für die physiologischen Einflüsse auf die pankreatische Steifigkeit besteht eine heterogene Datenlage.

Als physiologische Einflüsse auf erhöhte pankreatische Steifigkeit wurden für pSWE erhöhtes Alter ($P < 0,0001$) und weibliches Geschlecht ($P < 0,0001$) identifiziert (25). Eine weitere Arbeit zur pSWE zeigte ebenso höheres Alter (nur signifikant in univariater Analyse [$P = 0,04$]), erhöhten Alkoholkonsum (univariate Analyse $P = 0,002$; multivariate Analyse $P = 0,005$), sowie eine tiefere Lage des Pankreas im Situs (univariate Analyse $P < 0,0001$; multivariate Analyse $P = 0,002$) (27) als Faktoren für erhöhte Pankreassteifigkeit. Die EUS-Elastografie zeigt ebenso Korrelationen mit höherem Alter ($P < 0,001$) (28).

¹ Zur besseren Vergleichbarkeit und einheitlichen Darstellung wurde das Elastizitätsmodul (E) (Einheit: kPa) in Scherwellengeschwindigkeit (SWS) (Einheit: m/s) anhand folgender Gleichung umgerechnet: $SWS = \sqrt{E/3\rho}$ (14). ρ = Dichte (für menschliches Gewebe wird ein Wert von 1 g/cm³ angenommen).

1.2.5 Duktales Adenokarzinom des Pankreas

Für ARFI-basierte Verfahren wurden für karzinomatöses Gewebe SWS von 2,34 m/s bis 2,74 m/s (17, 18, 20), sowie ein Grenzwert zur Detektion von PDAC von 1,36 m/s (20) beschrieben. Als nicht-invasive Technik konnten in zwei Studien für die Detektion von PDAC diagnostische Sensitivitäten und Spezifitäten von 56,4 – 88 % und 96 – 100 % (17, 20) erreicht werden (siehe Tabelle 1). Referenzwerte, sowie diagnostische Leistung in Bezug auf die Detektion von PDAC durch pSWE und SW-EG, sind in der aktuellen Studienlage nicht untersucht. Aktuell sind nach bestem Wissen in der Literatur ebenso keine spezifischen Daten für die Unterscheidung von gesundem Pankreas und PDAC für EUS-Elastografie publiziert. Allerdings können mit hohen Sensitivitäten und Spezifitäten von 92 – 100 % und 64 – 90 % maligne von benignen Läsionen unterschieden werden (29-31).

Tabelle 1: Ergebnisse prospektiver ultraschallelastografischer Studien des Pankreas

| Jahr | Autor | Mod | n | GS | PDAC | Grenzwert | AUC | Sens | Spez |
|------|-----------------------|-------|------------------|----------|----------|-----------|------|------|------|
| 2010 | Gallotti et al. (16) | ARFI | GS: 35 | 1,40 m/s | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 2016 | D'Onofrio et al. (17) | ARFI | GS: 40; PDAC: 62 | 1,17 m/s | 2,74 m/s | n.a. | n.a. | 0,56 | 1 |
| 2016 | Goertz et al. (18) | ARFI | PDAC: 21 | n.a. | 2,35 m/s | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 2016 | Zaro et al. (19) | ARFI | GS: 37 | 1,22 m/s | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 2017 | Onoyama et al. (20) | ARFI | GS: 19; PDAC: 36 | 1,08 m/s | 2,34 m/s | 1,36 m/s | 0,94 | 0,88 | 0,96 |
| 2011 | Arda et al. (21) | SW-EG | GS: 127 | 1,26 m/s | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 2016 | Kuwahara et al. (22) | SW-EG | GS: 108 | 1,03 m/s | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 2018 | Zaro et al. (23) | SW-EG | GS: 18 | 1,21 m/s | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 2017 | Pozzi et al. (24) | pSWE | GS: 42 | 0,97 m/s | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |

ARFI = Acoustic Radiation Force Impulse, AUC = englisch: Area under the Curve = Fläche unter der Kurve, GS = Gesunde Studienteilnehmende, Mod = Modalität, n = Anzahl, n.a. = nicht untersucht, PDAC = Duktales Adenokarzinom des Pankreas, pSWE = Point Shear Wave Elastography, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, SW-EG = Scherwellenelastografie. Quelle: Eigene Darstellung.

2 Zeitharmonische Elastografie

2.1 Vertiefung der Methodik

Die Untersuchungen im Rahmen der Arbeit erfolgten via zeitharmonischer Elastografie. Ein exemplarischer Aufbau ist in Abbildung 2 dargestellt. Die THE basiert als Vertreter der Scherwellenelastografie auf der Variabilität der Schermodule im untersuchten Gewebe. Hierzu erfolgt von extern eine mechanische Anregung via Vibration. Die Erzeugung der Scherwellen erfolgte durch einen, in der Untersuchungsloge auf Höhe des Thorax der Studienteilnehmenden eingebauten, Tieftonlautsprecher. Das Pankreas konnte so in Höhe des Lautsprechers positioniert werden, um für eine möglichst gute Übertragung der Wellen auf das Gewebe zu sorgen. Alle Studienteilnehmenden wurden nach einem mindestens zweistündigen Fastenintervall untersucht, um die Wahrscheinlichkeit für postprandiale Artefakte durch Luftüberlagerung im Ultraschall zu minimieren. Nach anatomischer Orientierung im B-Mode mit der Ultraschallsonde im Oberbauchquerschnitt und Aufsuchen des Pankreas wurde die Vibration aktiviert. Für die Stimulation wurden sechs Frequenzen zwischen 27 und 56 Hz in eine multiharmonische Wellenform gefasst, welche der Spannweite der bereits früher in diesem Bereich genutzten Frequenzen entsprach (32). Die angelegte Welle sorgte nun für kleinste Verschiebungen im untersuchten Gewebe. In elastischen Materialien breiten sich Wellen in Form von Scherwellen oder Kompressionswellen aus. Im Falle der Scherwellen bewegt sich das Material orthogonal zur Wellenausbreitung. Es erfolgt keine Volumenänderung. Die Ausbreitung hängt dabei von den charakteristischen Gewebekenngrößen, insbesondere Schermodul und Kompressionsmodul, ab (32). Die Scherwellendetektion erfolgte mittels eines Ultraschallgerätes (SonixMDP, Ultrasonix, Scottsdale AZ, USA) mit einem Konvexschallkopf (C5-2/60 konvex) innerhalb der Schichtebene. Die Rohdaten wurden dabei über die Dauer von einer Sekunde akquiriert. Innerhalb dieser Sekunde war eine angehaltene Atemlage des Studienteilnehmenden nötig, um Artefakte durch vermehrte Bewegung zu vermeiden. Die untersuchte Tiefe betrug dabei bis zu 13 cm (1).

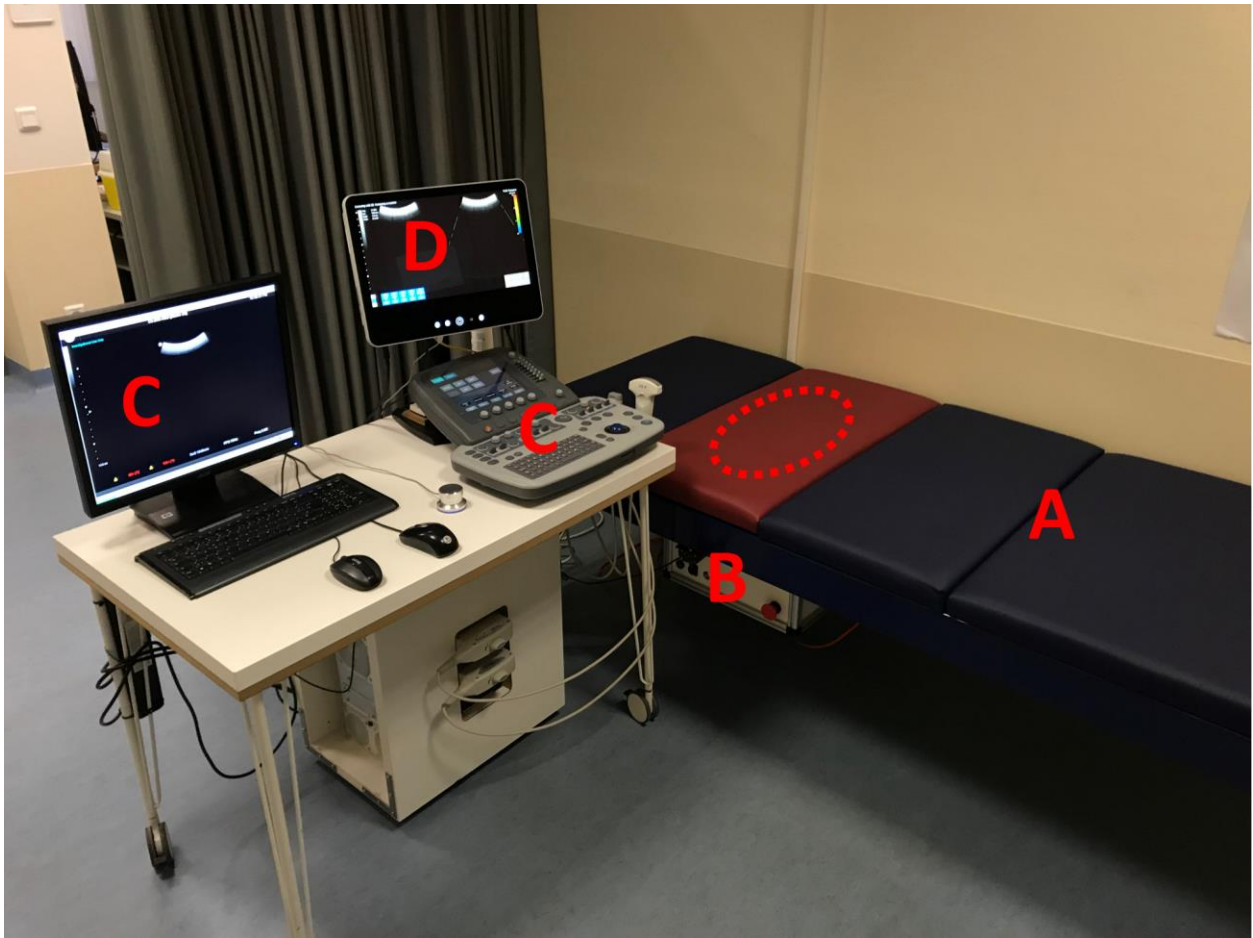


Abbildung 2: Untersuchungsaufbau der zeitharmonischen Elastografie. Der Untersuchungsaufbau bestand aus den nachstehenden Komponenten: Einer Untersuchungsliege (A) mit einer Vibrations-Einheit (B mit gepunktetem Oval) zur Erzeugung der Scherwellen, sowie einem Ultraschallgerät mit einem Konvexschallkopf (C) und einem Elastografie-PC (D) zur Detektion und Auswertung. Quelle: Eigene Darstellung.

Die generierten Wellen propagieren nachweislich in steiferem Gewebe schneller und konnten mithilfe der THE detektiert und prozessiert werden. Die Nachbearbeitung der Rohdaten erfolgte anschließend durch die Berechnung der axialen Gewebeauslenkung, die Aufspaltung der sechs gemessenen Vibrationsfrequenzen mittels Fourier-Transformation, dem kontrollierten Aliasing, sowie der Anwendung des k-MDEV Algorithmus (32) innerhalb weniger Sekunden. Die damit ermittelte Scherwellengeschwindigkeit diente als indirektes Maß für die Steifigkeit des untersuchten Gewebes.

2.2 Anwendung der zeitharmonischen Elastografie

2.2.1 Gesunde Studienteilnehmende

Unmittelbar nach der Untersuchung wurden die akquirierten Elastogramme durch den Untersuchenden ausgewertet. Dabei wurden für die gesunden Studienteilnehmenden zunächst manuell Bereiche von Interesse (engl.: Region of Interest [ROI]) anhand des zugrundeliegenden

B-Mode Bildes anatomisch gezeichnet. Insuffizient ausgeleuchtete, sowie durch Luftartefakte eingeschränkte Areale des Pankreas wurden anschließend ausgeschlossen. Ein SWS-Grenzwert von 1,2 m/s wurde auf Grundlage des peripankreatischen Grundrauschens gewählt, um stabilere Messwerte zu erhalten. Werte unter diesem Grenzwert wurden entsprechend im Bereich der ROI nicht einbezogen. Als weiteres Gütekriterium wurde eine Mindestgröße der hierdurch generierten ROI von 1 cm² angestrebt.

2.2.2 Pankreaskarzinom

Für die PDAC-PatientInnen erfolgte eine Unteranalyse innerhalb der Studienteilnehmenden mit Unterteilung des Pankreas in Tumor (PDAC-T) und nicht von Tumor betroffenes Gewebe (PDAC-NT). Zur Identifizierung des Tumorgewebes wurden bildmorphologisch allgemeine sonographische Kriterien des PDACs, wie Hypoechogenität und Dilatation des Pankreasganges, gewählt. Zusätzlich wurden bereits vorher erfolgte MRT-/CT-Bilder zur genauen Tumorlokalisation herangezogen (1). Aus USE-Untersuchungen an PatientInnen mit Leberfibrose ist bekannt, dass eine Gewebefibrose mit einer Steifigkeitserhöhung einhergeht (14). Durch die zunehmende Fibrosierung im Bereich des Tumors (33) ist entsprechend eine Unterscheidung zum umliegenden Pankreasgewebe, sowie zu Pankreasgewebe in gesunden Studienteilnehmenden zu erwarten.

2.2.3 Diabetes Mellitus Typ I

In einer weiteren, unabhängigen Kohorte von drei Studienteilnehmenden mit Diabetes Mellitus Typ I wurden zudem Messungen der pankreatischen Steifigkeit durchgeführt. Die Auswertung erfolgte entsprechend der Studie gesunder Studienteilnehmender (2.2.1) über die gesamte abgebildete Fläche des Pankreas. Grundlage für die durchgeführten Messungen ist die autoimmun bedingte Zerstörung der pankreatischen Betazellen. Diese führt im Rahmen eines chronischen Entzündungsprozesses zur progredienten intralobulären und interazinären Fibrose des Organs (34). Entsprechend ist auch hier eine zunehmende Steifigkeit des Organs zu erwarten.

3 Neue Ergebnisse der zeitharmonischen Elastografie

3.1 Studienpopulation

Im Rahmen der Hauptarbeit wurden 54 Studienteilnehmende untersucht (siehe Tabelle 2). Diese wurden in 33 gesunde Teilnehmende, sowie 21 Teilnehmende mit PDAC aufgeteilt. Einschlusskriterien für gesunde Studienteilnehmende beliefen sich auf das Fehlen von Tabak- und Alkoholabusus, Zeichen der Maldigestion, sowie jeglicher anamnestischer Vorerkrankungen in Bezug auf das Pankreas. Als Einschlusskriterien für PDAC-PatientInnen wurden das Vorliegen eines histologisch gesicherten PDAC, bzw. ein präoperativ hochgradiger bildmorphologischer Verdacht mit anschließend postoperativer histologischer Sicherung definiert. Studienteilnehmende mit postoperativ abweichenden histologischen Diagnosen wurden aus der Analyse ausgeschlossen. In 44 der 54 Fälle konnte die THE erfolgreich durchgeführt werden (1).

Tabelle 2: Eigenschaften der Studienpopulation

| Eigenschaften | Gesunde Studienteilnehmende | | PDAC |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--|
| | Alle | Alters-/ Geschlechts-angepasst | |
| Anzahl der Teilnehmenden | 31 | 13 | 13 |
| Anzahl der Männer | 16 | 9 | 9 |
| Anzahl der Frauen | 15 | 4 | 4 |
| Alter in Jahren | 39,9 ± 19,7 | 56,2 ± 14,8 | 59,8 ± 10,3 |
| Mittelwert ± SD (Spannweite) | (20 – 80) | (30 – 76) | (35 – 74) |
| Body-Mass-Index in kg/m ² | 23,0 ± 2,8 | 24,4 ± 2,6 | 22,4 ± 4,1 |
| Mittelwert ± SD (Spannweite) | (17,3 – 30,4) | (20,1 – 30,4) | (15,4 – 30,2) |
| Intervall: Biopsie – US in Monaten | - | - | 1,4 ± 1,9 |
| Mittelwert ± SD (Spannweite) | | | (-1 – 5)* |
| PDAC Lokalisierung (Pankreas) | - | - | Caput (n = 7); Corpus (n = 5); Cauda (n = 1) |
| Intervall: THE – CT/MRT in Wochen | - | - | 5,9 ± 5,3 |
| Mittelwert ± SD (Spannweite) | | | (0 – 19) |

CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PDAC = Duktales Adenokarzinom des Pankreas, SD = Standardabweichung, US = Ultraschall. *Bei einem Studienteilnehmenden wurde die histopathologische Diagnose des PDAC einen Monat nach der zeitharmonischen Elastografie gesichert. Quelle: Modifiziert nach (1) mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

3.2 Gesundes Pankreas

Die THE zeigte im Rahmen der durchgeführten Messungen für Pankreasgewebe einer gesunden Kontrollgruppe Scherwellengeschwindigkeiten von $1,60 \pm 0,05$ [1,58 – 1,62] m/s für die gesamte gesunde Gruppe, sowie von $1,63 \pm 0,04$ [1,60 – 1,66] m/s innerhalb einer bezüglich Alter und Geschlecht auf die PDAC-Gruppe abgestimmten Untergruppe (siehe Tabelle 4) mit einer weitgehend homogenen Darstellung der Scherwellengeschwindigkeiten innerhalb des Organs (siehe Abbildung 4A) (1).

3.3 Verlässlichkeit

Die Wiederholbarkeit der pankreatischen THE wurde im Rahmen der Arbeit anhand gängiger Messwerte aus den vorliegenden Daten der Kontrollgruppe bestimmt. Die Berechnung des Variationskoeffizienten innerhalb des Studienteilnehmenden (engl.: Within-case Coefficient of Variance = wCV), des ICC und des Wiederholbarkeitskoeffizienten (engl.: Repeatability Coefficient = RC) ergaben mit Werten von 0,003, 0,99 und 0,01 m/s exzellente Ergebnisse. Die bei fünf gesunden Studienteilnehmenden über vier aufeinanderfolgende Tage ermittelten Scherwellengeschwindigkeiten sind in Abbildung 3A dargestellt. Ebenso gute Ergebnisse ergab die Auswertung der durchgeführten Analyse der Wiederholbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchenden. Auch hier zeigt sich die THE mit ICC-Werten von 0,97 als überaus stabile Messmethode ohne signifikante Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Untersuchenden (siehe Abbildung 3B) (1).

3.4 Physiologische Einflüsse

Um eine Diskrepanz der akquirierten Messwerte in Bezug auf die Dauer der Fastenperiode vor der Untersuchung auszuschließen, wurden im Rahmen der Arbeit bei fünf gesunden Studienteilnehmenden Untersuchungen, sowohl nach einer Fastenperiode von zwei, als auch nach acht Stunden durchgeführt. Ebenso wurden weitere Einflüsse auf die pankreatische Steifigkeit untersucht. Dabei konnte lediglich eine positive Korrelation der SWS mit dem Alter des untersuchten Studienteilnehmenden identifiziert werden (siehe Abbildung 3C). Hingegen konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der SWS (95 % CI) (männlich: $1,60 \pm 0,05$ [1,58 – 1,63] m/s, weiblich: $1,60 \pm 0,05$ [1,57 – 1,63] m/s; $P = 0,72$) im Gruppendurchschnitt beobachtet werden. Es lag kein signifikanter Unterschied im mittleren geschlechtsspezifischen Alter vor (95 % CI; Männer vs. Frauen, $41,5 \pm 18,9$ [31,4 – 51,6] vs. $38,1 \pm 21,0$ [26,5 – 49,8] Jahre; $P = 0,33$). Es konnte keine signifikante Korrelation der SWS mit Body-Mass-Index (BMI), ROI-

Tiefe oder ROI-Größe ermittelt werden (siehe Tabelle 3). Zudem zeigte der Fastenstatus keinen Einfluss auf die SWS ($P > 0,99$) (siehe Abbildung 3D) (1).

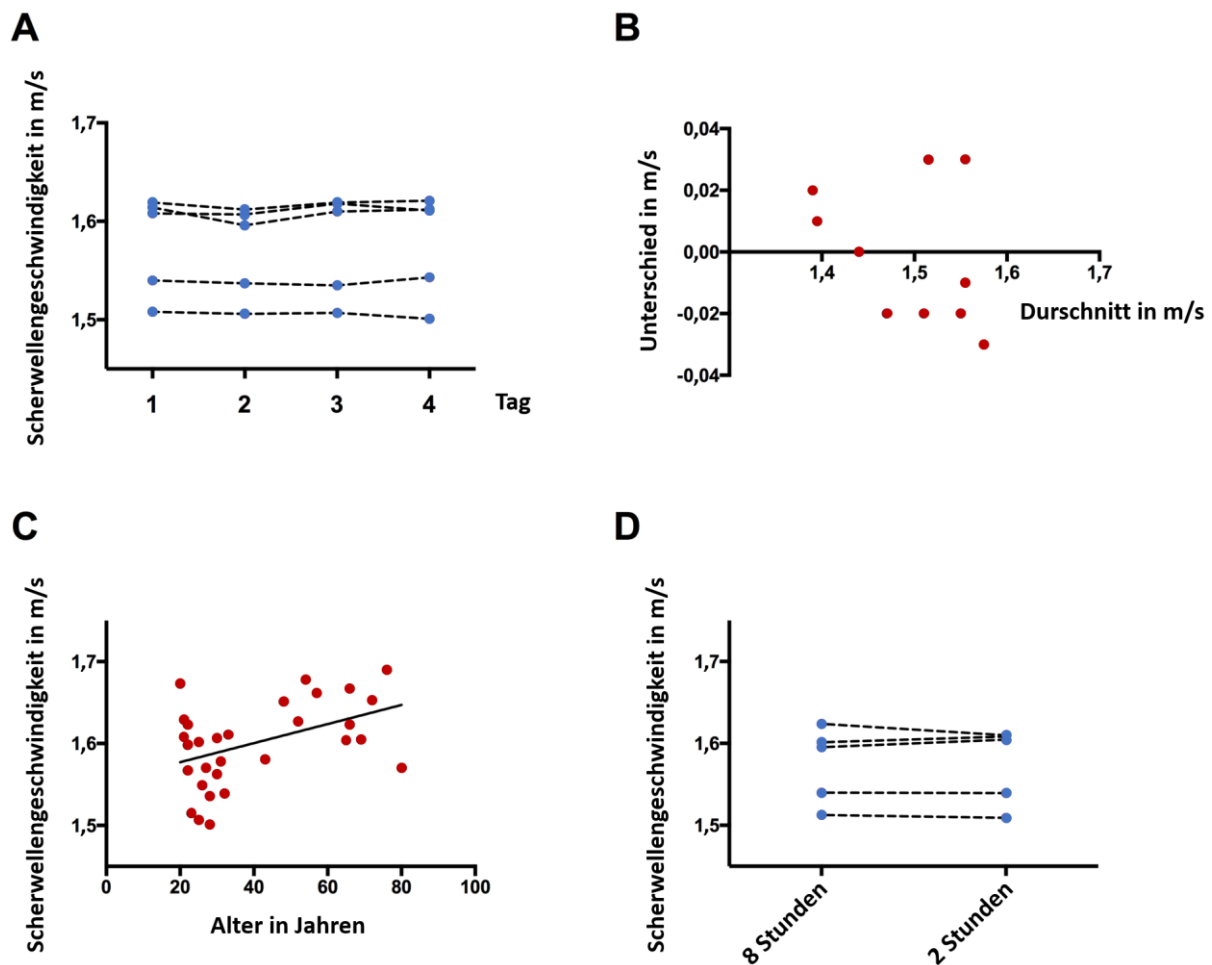


Abbildung 3: Wiederholbarkeit und physiologische Einflüsse. A) Wiederholte Messungen von gesunden Studienteilnehmenden der Kontrollgruppe an vier aufeinanderfolgenden Tagen. B) Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Untersuchenden: Unterschiede der Scherwellengeschwindigkeit (SWS) gegen den Mittelwert der Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Untersuchenden dargestellt in einem Bland-Altman-Diagramm. C) Positive Korrelation zwischen Alter und SWS innerhalb der gesunden Kontrollgruppe ($n = 31$), $r = 0,45$, $P = 0,01$. D) Keine signifikanten Unterschiede der mittleren SWS innerhalb eines Studienteilnehmenden ($n = 5$) zwischen einer über Nacht (mindestens 8 Stunden) andauernden Fastenperiode und einer zweistündigen Fastenperiode, $P < 0,99$. Quelle: Modifiziert nach (1) mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Tabelle 3: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit physiologischen Einflüssen

| Parameter | Korrelation |
|-----------|-------------------------|
| Alter | $r = 0,45$; $P = 0,01$ |
| BMI | $r = 0,25$; $P = 0,18$ |
| ROI-Tiefe | $r = 0,29$; $P = 0,12$ |
| ROI-Größe | $r = 0,33$; $P = 0,07$ |

BMI = Body-Mass-Index, ROI = englisch: Region of Interest = Bereich von Interesse.
Quelle: Eigene Darstellung nach (1).

3.5 Duktales Adenokarzinom des Pankreas

Die durchgeführten Messungen ergaben die höchsten SWS-Werte für die PDAC-PatientInnen (siehe Abbildung 4B – D). Die Unteranalyse der Studienteilnehmenden ergab dabei signifikante Unterschiede zwischen Tumorgewebe ($1,88 \pm 0,07$ [1,84 – 1,92] m/s) und vom Tumor nicht affiziertem Pankreas ($1,59 \pm 0,03$ [1,57 – 1,61] m/s) ($P < 0,001$), sowie zwischen Tumorgewebe und Pankreasgewebe in gesunden Studienteilnehmenden ($1,63 \pm 0,04$ [1,60 – 1,66] m/s) ($P < 0,001$) (siehe Tabelle 4). Die pankreatische Steifigkeit der gesunden Kontrollgruppe liegt diskret höher als das gesunde Gewebe der PDAC-PatientInnen und damit quantitativ zwischen PDAC-NT und PDAC-T (siehe Abbildung 5). Mit Grenzwerten von 1,70 m/s, bzw. 1,73 m/s kann eine AUC von 1,0 (100 % Sensitivität und Spezifität) und somit die optimale diagnostische Leistung für die THE zur Unterscheidung zwischen gesundem Pankreasgewebe und pankreatischem Tumorgewebe erreicht werden (1).

Tabelle 4: Ergebnisse der zeitharmonischen Elastografie des Pankreas

| Eigenschaften | Gesunde Studienteilnehmende | | PDAC | |
|--|--|--|--|--|
| | Alle | Alters-/ Geschlechts- angepasst | PDAC-T | PDAC-NT |
| | <i>n</i> = 31 | <i>n</i> = 13 | <i>n</i> = 13 | <i>n</i> = 13 |
| SWS in m/s, Mittelwert \pm SD (95% CI) [Mittelwert der SD auf Teilnehmendenniveau] | $1,60 \pm 0,05$ (1,58 – 1,62) [0,07] | $1,63 \pm 0,04$ (1,60 – 1,66) [0,07] | $1,88 \pm 0,07$ (1,84 – 1,92) [0,14] | $1,59 \pm 0,03$ (1,57 – 1,61) [0,06] |
| Maximale ROI Tiefe in cm, Mittelwert \pm SD (95% CI) | $5,58 \pm 1,59$ (5,0 – 6,16) | $6,69 \pm 1,44$ (5,82 – 7,56) | $6,15 \pm 0,99$ (5,56 – 6,75) | $6,00 \pm 1,41$ (5,15 – 6,86) |
| Mittlere ROI Größe in cm ² , Mittelwert \pm SD (95% CI) | $3,97 \pm 1,26$ (3,51 – 4,44) | $4,36 \pm 1,55$ (3,43 – 5,30) | $3,69 \pm 0,67$ (3,29 – 4,10) | $2,93 \pm 0,73$ (2,49 – 3,38) |
| Prozentualer Anteil der von der SWS-Schwelle von 1,2 m/s betroffenen ROI Pixel, Mittelwert \pm SD | $30,8 \pm 11,2$ | $25,0 \pm 8,2$ | $9,6 \pm 3,1$ | $25,1 \pm 8,1$ |

CI = Konfidenzintervall, PDAC = Duktales Adenokarzinom des Pankreas, PDAC-NT = nicht-tumoröses Pankreasgewebe von Teilnehmenden mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas, PDAC-T = tumoröses Pankreasgewebe von Teilnehmenden mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas, ROI = englisch: Region of Interest = Bereich von Interesse, SD = Standardabweichung, SWS = Scherwellengeschwindigkeit. Quelle: Modifiziert nach (1) mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

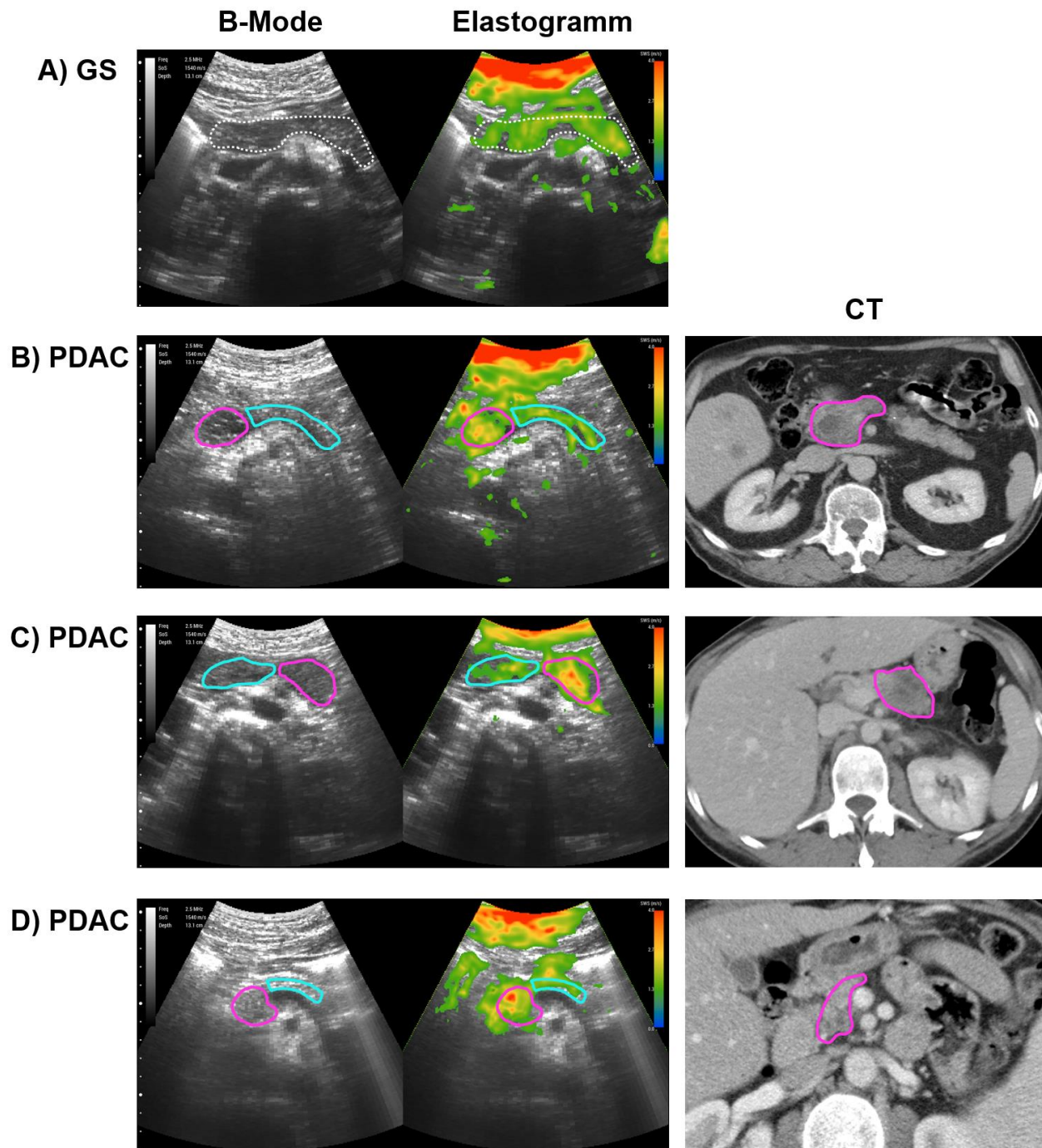


Abbildung 4: Bildbeispiele der pankreatischen zeitharmonischen Elastografie. links: Longitudinale Ultraschall Aufnahmen. B-Mode (links) und nach Scherwellengeschwindigkeit (SWS) farbkodiertes Elastogramm (rechts). Die Farbskala repräsentiert SWS in m/s von blau (geringe SWS) bis rot (hohe SWS). A) Eine 25-jährige Frau mit gesundem Pankreas (GS). Die gepunktete weiße Linie schließt das gesunde Pankreas ein (SWS, $1,53 \pm 0,22$ m/s). B-D) Exemplarisch drei PatientInnen mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC): B) 69-jähriger Mann; C) 35-jährige Frau; D) 50-jähriger Mann. Die Pankreatische Tumormasse (PDAC-T; magentafarbene Linie) ist jeweils hypoechoogen im B-Mode und steifer (B, $1,80 \pm 0,40$ m/s / C, $1,97$ m/s $\pm 0,54$ m/s / D, $1,92$ m/s $\pm 0,56$ m/s) im Elastogramm im Vergleich zum nicht-tumorösen Pankreas (PDAC-NT; B, $1,55 \pm 0,26$ m/s / C, $1,51$ m/s $\pm 0,26$ m/s / D, $1,66$ m/s $\pm 0,31$ m/s; türkisfarbene Linie). Rechts: Kontrastmittelgestützte Aufnahmen der Computertomografie (CT) dienen als bildgebende Referenz und bestätigten die Lokalisation des PDAC-T innerhalb des Pankreas (analog zur THE magentafarbene Linie): B) Caput, C) Corpus, D) Caput. Quelle: Modifiziert nach (1) mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

3.6 Ausblick Diabetes Mellitus Typ I

Die Messungen innerhalb einer unabhängigen Kohorte von drei PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ I ergaben im Mittel eine SWS von $1,66 \pm 0,04$ m/s (Einzelwerte: 1,70 m/s, 1,62 m/s, 1,67 m/s) (Altersdurchschnitt: $44,3 \pm 5,0$ Jahre [Reichweite: 39 – 49 Jahre]) und lagen somit gering höher als die Mittelwerte der SWS für gesundes Pankreasgewebe ($1,61 \pm 0,05$ m/s) einer in Bezug auf Alter abgestimmten gesunden Kontrollgruppe ($n = 8$) (Altersdurchschnitt: $43,8 \pm 10,6$ Jahre [Reichweite: 31 – 57 Jahre]) (siehe Abbildung 5). Die diskret erhöhten Scherwellengeschwindigkeiten der Diabetes Mellitus Typ I-PatientInnen können als eine progrediente Fibrosierung des Organs im Rahmen der chronisch autoimmun bedingten Entzündung interpretiert werden. Diese scheint allerdings deutlich geringer als die Fibrosierung im Rahmen des PDAC ($1,88 \pm 0,07$ m/s) (1). Bereits bestehende elastografische Ergebnisse zu Diabetes Mellitus Typ I sind nach bestem Wissen nicht bekannt.

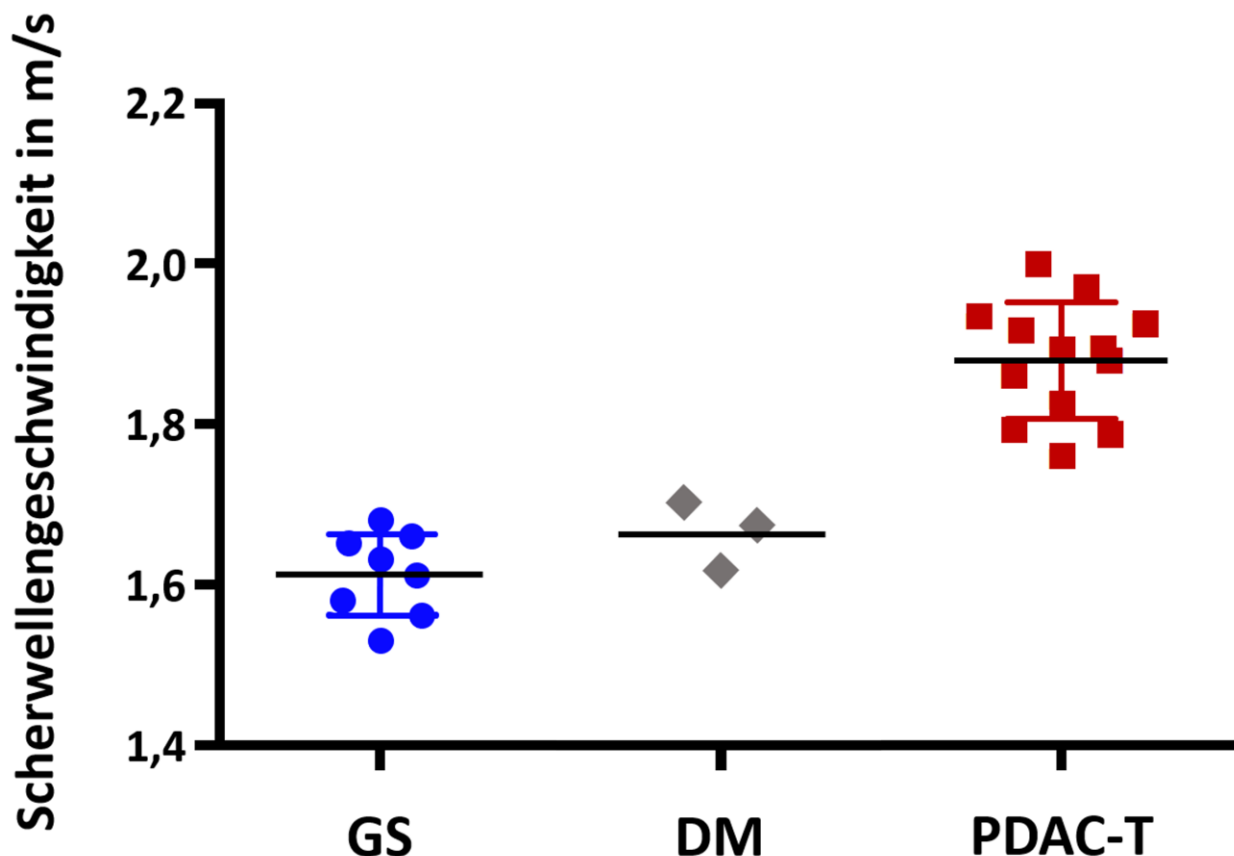


Abbildung 5: Vergleich ermittelter Scherwellengeschwindigkeiten. Eine Gruppe von Diabetes Mellitus Typ I-PatientInnen (DM; graue Rauten) zeigt im Vergleich zu einer in Bezug auf Alter angepassten Gruppe gesunder Studienteilnehmer (GS; blaue Kreise) eine diskret erhöhte Scherwellengeschwindigkeit. Die Scherwellengeschwindigkeit ist in pankreatischen Tumoren (PDAC-T; rote Quadrate) vergleichsweise am höchsten. GS: $n = 8$, DM: $n = 3$, PDAC-T: $n = 13$. Quelle: Modifiziert nach (1) mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

4 Diskussion

Die Ziele der Arbeit sind die Etablierung der Pankreas-THE, die Untersuchung physiologischer Einflüsse, sowie die Anwendung in der Diagnostik des PDACs.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- Ist die elastografische Darstellung des Pankreas via THE möglich?
- Ist die THE eine verlässliche Methodik in der Pankreas-Bildgebung?
- Gibt es physiologische Einflüsse auf die Scherwellengeschwindigkeit im Pankreas?
- Kann anhand der SWS gesundes Pankreasgewebe von PDAC unterschieden werden?

Mit der Weiterentwicklung der Elastografie steigt auch die Nachfrage nach der Quantifizierung der Gewebesteifigkeit kleinerer und tiefer liegender Organe wie der des Pankreas. Hierzu wurde die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der pankreatischen „full field-of-view“-THE analysiert und physiologische Einflüsse an gesunden Studienteilnehmenden untersucht. Weiterhin wurde der Nutzen der THE in Bezug auf die Identifizierung und Unterscheidung solider pankreatischer Läsionen von gesundem Gewebe evaluiert. Die Arbeit liefert erstmalig THE-Referenzwerte für pankreatische Steifigkeiten, sowohl von gesundem als auch karzinomatösem Pankreasgewebe. Mit einer Rate von 87 % für erfolgreiche Untersuchungen konnte man einen verlässlichen Untersuchungsaufbau für die pankreatische Ultraschallelastografie mit gleichwohl sehr guter Wiederholbarkeit (ICC = 0,99, wCV = 0,003, RC = 0,01 m/s) etablieren (1).

Im Konsens mit Studienergebnissen der pSWE und der EUS-Elastografie zeigte die Kontrollgruppe mit steigendem Alter eine erhöhte Gewebesteifigkeit (SWS vs. Alter, $r = 0,45$, $P = 0,01$) (1). Im Alter vollzieht das Pankreas Umbauprozesse. Dabei stehen insbesondere progrediente Atrophie, sowie die interstitielle Einlagerung von Kollagen im Vordergrund (35). Diese Erkenntnis ist ebenso mit der erhöhten Gewebesteifigkeit im Rahmen progredienter Fibrosierung der Leber (36) vereinbar. Andere Studien konnten diese Korrelation allerdings nicht nachweisen (18, 19).

Als zentrales Organ des Verdauungsvorganges unterliegt das Pankreas physiologischen Schwankungen in sekretorischer Aktivität und Durchblutung (2, 37). Entsprechend wurde der Einfluss unterschiedlicher Fastenstatus auf die Gewebesteifigkeit analysiert. Dabei konnte kein Unterschied zwischen einer Fastenperiode von acht Stunden im Vergleich zu zwei Stunden festgestellt werden (1). Somit ist die Implementierung der THE in den klinischen Alltag möglich, ohne die ohnehin standardmäßig bestehenden Empfehlungen einer zweistündigen Fastenperiode

vor Ultraschalluntersuchungen zu überschreiten. Eine längere Fastenperiode beeinflusst somit lediglich die Darstellbarkeit des Pankreas durch geringere Artefakte aufgrund überlagernder Luft.

Die THE liefert im Vergleich zu ARFI-basierten Methoden Elastogramme über das volle laterale Sichtfeld („field-of-view“) der 13 cm Eindringtiefe des B-Mode Bildes. Somit können auch tief liegende Organe wie das Pankreas bei guten Messbedingungen in der gesamten Achse suffizient abgebildet werden. Die größte Messtiefe im Rahmen der Arbeit betrug 9 cm, eine Tiefe in welcher andere Elastografiemethoden, wie z. B. ARFI mit maximalen Messtiefen bis 8 cm (38) an ihre Grenzen stoßen. Die elastografische Darstellung großer Teile des Pankreas führt sukzessive zu größeren ROI-Flächen mit stabileren Messwerten für die resultierenden SWS. Des Weiteren korrelierten weder BMI noch die ROI-Tiefe mit den gemessenen SWS der Studienteilnehmenden (1), was zusätzlich die Verlässlichkeit der THE in Tiefen jenseits der 8 cm, beispielsweise bei übergewichtigen PatientInnen, unterstreicht.

Alle PDAC-PatientInnen zeigten beständig erhöhte SWS-Werte ohne ein Überlappen mit den Werten der gesunden Kontrollgruppe. Entsprechend ergab sich eine exzellente diagnostische Genauigkeit der THE in Bezug auf die Unterscheidung von gesundem Pankreasgewebe zu Tumorgewebe (AUC = 1,0) (siehe Tabelle 5) (1).

Tabelle 5: Diagnostischen Leistung der zeitharmonischen Elastografie

| | AUC (95 % CI) | Grenzwert (m/s) | Sensitivität (95 % CI) | Spezifität (95 % CI) |
|---------------------|------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|
| PDAC-T vs. GS | 1,0 (100 – 100) | 1,73 | 100 (75 – 100) | 100 (75 – 100) |
| PDAC-T vs. PDAC-NT* | 1,0 (100 – 100) | 1,70 | 100 (75 – 100) | 100 (75 – 100) |

AUC = englisch: Area under the Curve = Fläche unter der Kurve, CI = Konfidenzintervall (in %), GS = gesunde Studienteilnehmende, PDAC-NT = nicht-tumoröses Pankreasgewebe von Teilnehmenden mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas, PDAC-T = tumoröses Pankreasgewebe von Teilnehmenden mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas. *Vergleich innerhalb des Teilnehmenden. Quelle: Modifiziert nach (1) mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Einen wichtigen Forschungsbeitrag leistete Harada et al. (39) mit der Untersuchung der Korrelation der SWS mit dem histologisch ermittelten Grad der Fibrose im Pankreas. Die SWS korrelierte dabei positiv mit dem Grad der Fibrose (Spearman's Korrelation [ρ] = 0,660, $P < 0,001$) und kann somit als Grundlage für die vorliegende Arbeit dienen. Über das Maß des alternden Pankreas hinaus geht auch der desmoplastische Umbau der Tumormasse im Rahmen eines PDAC (33). Zudem entsteht unmittelbar um den Tumor herum eine Mikroumgebung, charakterisiert durch eine starke Aktivierung des Stromas und Fibrosierung (40), welche zu erhöhter

Gewebesteifigkeit führt. Diese Mikroumgebung scheint einen elementaren Einfluss auf die frühe Mikrometastasierung des PDAC zu haben (40). Im kurativen Therapieansatz ist insbesondere die ausreichende Resektion des Tumors elementar, um Lokalrezidive zu vermeiden. Die Elastografie könnte dabei präoperativ Aufschluss über die makroskopisch nicht sichtbare Tumorausbreitung geben. So gab es bereits erste Ansätze das Pankreas und insbesondere PDACs nichtinvasiv ultraschallelastografisch zu quantifizieren (16-24). Im Konsens mit den THE-Ergebnissen stellten auch die anderen Autoren eine erhöhte Steifigkeit der PDACs im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe fest (17, 20).

Als vergleichbare elastografische Methode zeigen die ARFI-basierten Verfahren als nicht-invasive Technik in Studien für die Detektion pankreatischer Tumoren eine große Spanne erreichter diagnostischer Sensitivitäten und Spezifitäten von 56,4 – 88 % und 96 – 100 % (17, 20). Die beschriebenen SWS für gesundes pankreatisches Gewebe liegen diskret unter den via THE bestimmten Referenzwerten (THE vs. ARFI-basiert: 1,63 vs. 1,17 m/s) (1, 16, 17, 19-24), am ehesten erklärbar durch die Nutzung unterschiedlicher Frequenzbereiche, Wellendämpfung, kleinerer ROIs in der ARFI, sowie die für die THE gewählte SWS-Schwelle von 1,2 m/s. Für karzinomatöses Gewebe wurden für ARFI-basierte Verfahren in Vergleich zur THE geringfügig höhere SWS (THE vs. ARFI-basiert: 1,88 vs. 2,48 m/s) (1, 17, 18, 20) beschrieben. Ermittelte Grenzwerte zur Detektion von PDAC durch ARFI-basierte Verfahren liegen bei 1,36 m/s (20), bzw. bei 1,74 m/s (18) im Rahmen einer weiteren retrospektiven Analyse. Die THE liegt somit innerhalb der Spanne der bekannten Grenzwerte für die Detektion von PDAC.

Mit ebenso hohen Sensitivitäten und Spezifitäten von 92 – 100 % und 64 – 90 % (29-31) zeigt die EUS-Elastografie ähnlich gute diagnostische Genauigkeit für die Detektion maligner Läsionen, allerdings ist diese als invasive Methode mit nötiger anästhetischer Intervention mit höherem Aufwand und möglichen Komplikationen verbunden.

Zusammenfassend zeigt die THE unter den nicht-invasiven ultraschallbasierten Elastografiemethoden eine exzellente diagnostische Genauigkeit in der Unterscheidung von gesundem und tumorösem Pankreasgewebe, sowie eine sehr gute Verlässlichkeit und Wiederholbarkeit.

5 Klinische Anwendungen und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Da im Rahmen dieses Pilotprojektes lediglich eine gesunde Population mit PDAC-PatientInnen bzw. Diabetes Mellitus Typ I-PatientInnen verglichen wurden, bleiben weitere pankreatische Pathologien zu quantifizieren. Als wichtigste Pathologie ist an dieser Stelle der fibrotische Umbau des Pankreas im Rahmen chronischer Pankreatitiden zu nennen. Da sich PDACs häufig auf Basis einer chronischen Entzündung entwickeln, ist hier eine Abgrenzung der Scherwellengeschwindigkeiten nötig, um diese Pathologien elastografisch unterscheiden zu können, um trotzdem frühzeitig einen Übergang in eine maligne Erkrankung zu erfassen. Im weiteren Verlauf könnte evaluiert werden, ob eine fortschreitende mikroskopische Entdifferenzierung mit einer erhöhten Gewebesteifigkeit korreliert und somit die THE auch nicht-invasiv Aufschluss über das Tumorgrading geben kann.

PDACs stellen die mit Abstand häufigste der primären malignen pankreatischen Tumorerkrankungen dar (7). Trotzdem bleibt die Abgrenzung zu anderen benignen bzw. malignen Prozessen des Pankreas offen. Hier sollte das viskoelastische Verhalten der übrigen pankreatischen Raumforderungen in weiteren Studien untersucht werden. Insbesondere sollte dabei auch ein zunehmender Fokus auf die Muster der untersuchten Pathologien gelegt werden. So erwartet man im Vergleich zu abgrenzbaren Tumormassen beim PDAC eine globale Affektion des Organs bei chronischen Prozessen.

Für PatientInnen im palliativen Therapiesetting könnte unter Chemotherapie die Tumorgöße beobachtet und somit der Therapierfolg anhand von THE-Folgeuntersuchungen auf ihre Wirksamkeit überprüft werden. Prospektiv könnte man so ggf. Einfluss auf das eingesetzte Therapieregime nehmen.

Die neuen Erkenntnisse dieser Arbeit unterstreichen das Potential der THE in Bezug auf die Implementierung der Methodik in den klinischen Alltag der Bildgebung des Pankreas, sowie der Etablierung eines neuen, nicht-invasiven Mittels in der Diagnostik des PDAC.

Literaturverzeichnis

1. Burkhardt C, Tzschatzsch H, Schmuck R, Bahra M, Jurgensen C, Pelzer U, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR. Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility. *Invest Radiol.* 2020;55(5):270-6.
2. Morisset J. Seventy years of pancreatic physiology: take a look back. *Pancreas.* 2014;43(8):1172-84.
3. Ishiguro H, Yamamoto A, Nakakuki M, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Mochimaru Y. Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. *Nagoya J Med Sci.* 2012;74(1-2):1-18.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
5. Camara SN, Yin T, Yang M, Li X, Gong Q, Zhou J, Zhao G, Yang ZY, Aroun T, Kuete M, Ramdany S, Camara AK, Diallo AT, Feng Z, Ning X, Xiong JX, Tao J, Qin Q, Zhou W, Cui J, Huang M, Guo Y, Gou SM, Wang B, Liu T, Olivier OE, Conde T, Cisse M, Magassouba AS, Ballah S, Keita NL, Souare IS, Toure A, Traore S, Balde AK, Keita N, Camara ND, Emmanuel D, Wu HS, Wang CY. High risk factors of pancreatic carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016;36(3):295-304.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
7. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D, Committee obotEG. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2015;26(suppl_5):v56-v68.
8. Guillen-Ponce C, Blazquez J, Gonzalez I, de-Madaria E, Montans J, Carrato A. Diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(10):1205-16.
9. Frampas E, David A, Regenet N, Touchefeu Y, Meyer J, Morla O. Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(12):1207-23.
10. Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, Pleass H. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol.* 2017;92:17-23.
11. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande SV, Adham M, Bassi C, Bockhorn M, Buchler M, Charnley RM, Dervenis C, Fingerhuth A, Gouma DJ, Hartwig W, Imrie C, Izbicki JR, Lillemoe KD, Milicevic M, Montorsi M, Neoptolemos JP, Sandberg AA, Sarr M, Vollmer C, Yeo CJ, Traverso LW. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery.* 2014;155(5):887-92.
12. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1039-49.
13. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klausner AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Săftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013;34(3):238-53.
14. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-29.
15. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schaefer F, Bamber JC, Castera L, Choi BI, Chou YH, Dietrich CF, Ding H, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nightingale KR, Palmeri ML, Shiina T, Suzuki S, Sporea I, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1148-60.
16. Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med.* 2010;115(6):889-97.

17. D'Onofrio M, De Robertis R, Crosara S, Poli C, Canestrini S, Demozzi E, Pozzi Mucelli R. Acoustic radiation force impulse with shear wave speed quantification of pancreatic masses: A prospective study. *Pancreatology*. 2016;16(1):106-9.
18. Goertz RS, Schuderer J, Strobel D, Pfeifer L, Neurath MF, Wildner D. Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. *Eur J Radiol*. 2016;85(12):2211-6.
19. Zaro R, Lupsor-Platon M, Cheviet A, Badea R. The pursuit of normal reference values of pancreas stiffness by using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography. *Med Ultrason*. 2016;18(4):425-30.
20. Onoyama T, Koda M, Fujise Y, Takata T, Kawata S, Okamoto T, Miyoshi K, Matono T, Sugihara T, Matsumoto K, Kawaguchi K, Harada K, Yashima K, Isomoto H. Utility of virtual touch quantification in the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Imaging*. 2017;42:64-7.
21. Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Kose K. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):532-6.
22. Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Sugimoto H, Hayashi D, Morishima T, Kawai M, Suhara H, Takeyama T, Yamamura T, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Watanabe O, Ishigami M, Shimoyama Y, Nakamura S, Hashimoto S, Goto H. Quantitative evaluation of pancreatic tumor fibrosis using shear wave elastography. *Pancreatology*. 2016;16(6):1063-8.
23. Zaro R, Dina L, Pojoga C, Vesa S, Badea R. Evaluation of the pancreatic tumors by transabdominal Shear Wave Elastography: preliminary results of a pilot study. *Med Ultrason*. 2018;20(3):285-91.
24. Pozzi R, Parzanese I, Baccarin A, Giunta M, Conti CB, Cantu P, Casazza G, Tenca A, Rosa R, Gridavilla D, Casella G, Conte D, Fraquelli M. Point shear-wave elastography in chronic pancreatitis: A promising tool for staging disease severity. *Pancreatology*. 2017;17(6):905-10.
25. Stumpf S, Jaeger H, Graeter T, Oeztuerk S, Schmidberger J, Haenle MM, Kratzer W. Influence of age, sex, body mass index, alcohol, and smoking on shear wave velocity (p-SWE) of the pancreas. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(7):1310-6.
26. Kishimoto R, Kikuchi K, Koyama A, Kershaw J, Omatsu T, Tachibana Y, Suga M, Obata T. Intra- and inter-operator reproducibility of US point shear-wave elastography in various organs: evaluation in phantoms and healthy volunteers. *Eur Radiol*. 2019;29(11):5999-6008.
27. Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Ohkawa K, Yamai T, Takada R, Shiroeda H, Arisawa T, Tomita Y. Potential use of point shear wave elastography for the pancreas: a single center prospective study. *Eur J Radiol*. 2014;83(4):620-4.
28. Janssen J, Papavassiliou I. Effect of aging and diffuse chronic pancreatitis on pancreas elasticity evaluated using semiquantitative EUS elastography. *Ultraschall Med*. 2014;35(3):253-8.
29. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, Christian P, Fabrice C, Benjamin E, Genevieve M, Paolo A, Pierre D, Robert Y, Walter S, Hanz S, Carl S, Christoph D, Pierre E, Jean-Luc VL, Jacques D, Peter V, Andrian S. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2009;15(13):1587-93.
30. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(6):1101-8.
31. Ignee A, Jenssen C, Arcidiacono PG, Hocke M, Moller K, Saftoiu A, Will U, Fusaroli P, Iglesias-Garcia J, Ponnudurai R, Petrone MC, Braden B, Burmester E, Dong Y, Atkinson NS, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study. *Endoscopy*. 2018;50(11):1071-9.

32. Tzschatzsch H, Nguyen Trong M, Scheuermann T, Ipek-Ugay S, Fischer T, Schultz M, Braun J, Sack I. Two-Dimensional Time-Harmonic Elastography of the Human Liver and Spleen. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(11):2562-71.
33. Erkan M, Hausmann S, Michalski CW, Fingerle AA, Dobritz M, Kleeff J, Friess H. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(8):454-67.
34. Alexandre-Heymann L, Mallone R, Boitard C, Scharfmann R, Larger E. Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(2):129-49.
35. Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, Kloppel G. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia. *Virchows Arch*. 2005;447(5):800-5.
36. Tzschatzsch H, Ipek-Ugay S, Trong MN, Guo J, Eggers J, Gentz E, Fischer T, Schultz M, Braun J, Sack I. Multifrequency time-harmonic elastography for the measurement of liver viscoelasticity in large tissue windows. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(3):724-33.
37. Parks DA, Jacobson ED. Physiology of the splanchnic circulation. *Arch Intern Med*. 1985;145(7):1278-81.
38. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):169-84.
39. Harada N, Ishizawa T, Inoue Y, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Tanaka M, Fukayama M, Kokudo N. Acoustic radiation force impulse imaging of the pancreas for estimation of pathologic fibrosis and risk of postoperative pancreatic fistula. *J Am Coll Surg*. 2014;219(5):887-94.e5.
40. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, Chan DS, Cook N, Tuveson DA. The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4266-76.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Ultraschallelastografische Untersuchungsmethoden des Pankreas | 3 |
| Abbildung 2: Untersuchungsaufbau der zeitharmonischen Elastografie..... | 7 |
| Abbildung 3: Wiederholbarkeit und physiologische Einflüsse | 11 |
| Abbildung 4: Bildbeispiele der pankreatischen zeitharmonischen Elastografie..... | 13 |
| Abbildung 5: Vergleich ermittelter Scherwellengeschwindigkeiten | 14 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Ergebnisse prospektiver ultraschallelastografischer Studien des Pankreas | 5 |
| Tabelle 2: Eigenschaften der Studienpopulation..... | 9 |
| Tabelle 3: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit physiologischen Einflüssen | 11 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der zeitharmonischen Elastografie des Pankreas..... | 12 |
| Tabelle 5: Diagnostischen Leistung der zeitharmonischen Elastografie..... | 16 |

Anteilerklärung

Publikation 1: **Burkhardt C**, Tzschätzsch H, Schmuck R, Bahra M, Jürgensen C, Pelzer U, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR, Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility. Investigative Radiology. Mai 2020.

Beitrag im Einzelnen:

Im Vorfeld der Arbeit erfolgte eine halbjährige Phase des Ultraschall-, sowie Elastografie-Trainings, durch die AG Elastografie. Diese diente der nötigen Vermittlung der Vorkenntnisse zur Pankreasbildung und der allgemeinen Handhabung der THE.

Anschließend führte ich die Rekrutierung aller Studienteilnehmenden (gesunde Studienteilnehmende, PDAC-PatientInnen) durch. Dies beinhaltete den Erstkontakt zu den PatientInnen, die Terminkoordinierung, sowie die retrospektive Analyse der Krankengeschichte. Jeder Studienteilnehmende wurde vor der Studienteilnahme von mir zusammen mit Dr. med. Stephan Marticorena Garcia ausführlich aufgeklärt.

Es erfolgte die selbständige THE-Messung aller Studienteilnehmenden in oben gezeigter Weise mit anschließender Auswertung der gewonnenen Datensätze und Einpflegen der Ergebnisse in Excel-Tabellen. Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die statistische Auswertung unter der Supervision durch Dr. med. Stephan Marticorena Garcia. Es folgte eine Literaturrecherche sowie das eigenständige Verfassen der Primärfassung des Papers "Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility" mit den zugehörigen Tabellen und Abbildungen. Nach Anregungen der Co-Autoren erfolgte die Korrektur und Fertigstellung des finalen Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Burkhardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ultraschallelastografie des Pankreas“ (engl.: „Ultrasoundelastography of the Pancreas“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 129 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|---|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | JACC-Cardiovascular Imaging | 8,801 | 10.975 | 0.026160 |
| 2 | MEDICAL IMAGE ANALYSIS | 7,694 | 8.880 | 0.013370 |
| 3 | IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING | 19,545 | 7.816 | 0.024990 |
| 4 | RADIOLOGY | 54,641 | 7.608 | 0.061300 |
| 5 | JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE | 27,551 | 7.354 | 0.037990 |
| 6 | EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING | 15,406 | 7.182 | 0.024760 |
| 7 | CLINICAL NUCLEAR MEDICINE | 4,922 | 6.498 | 0.007680 |
| 8 | INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS | 45,833 | 6.203 | 0.046810 |
| 9 | INVESTIGATIVE RADIOLOGY | 6,563 | 6.091 | 0.011150 |
| 10 | Circulation-Cardiovascular Imaging | 5,456 | 5.813 | 0.018480 |
| 11 | NEUROIMAGE | 99,720 | 5.812 | 0.132720 |
| 12 | ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY | 12,336 | 5.595 | 0.020140 |
| 13 | European Heart Journal-Cardiovascular Imaging | 5,498 | 5.260 | 0.021650 |
| 14 | RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY | 17,873 | 5.252 | 0.027470 |
| 15 | Photoacoustics | 512 | 5.250 | 0.001330 |
| 16 | JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE | 5,113 | 5.070 | 0.014020 |
| 17 | ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN | 2,238 | 4.613 | 0.003700 |
| 18 | HUMAN BRAIN MAPPING | 22,040 | 4.554 | 0.043230 |
| 19 | JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY | 3,711 | 4.112 | 0.004480 |
| 20 | EUROPEAN RADIOLOGY | 19,597 | 3.962 | 0.033870 |

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Burkhardt C, Tzschatzsch H, Schmuck R, Bahra M, Jurgensen C, Pelzer U, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR. Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility. Invest Radiol. May 2020 - Volume 55 - Issue 5 - p 270-276. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000638>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

WISSENSCHAFTLICHE FACHARTIKEL

Erstautor

- **Burkhardt C**, Tzschätzsch H, Schmuck R, Bahra M, Jürgensen C, Pelzer U, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR: Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility. *Invest Radiol.* Mai 2020. - Impact Factor: 6,091

Co-Autor

- Marticorena Garcia SR, Zhu L, Schmuck R, Gültekin E, **Burkhardt C**, Bahra M, Geisel D, Shahryari M, Braun J, Hamm B, Jin ZY, Sack I, Guo J: Tomoelastography for Measurement of Tumor Volume Related to Tissue Stiffness in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. - *Akzeptiert in Invest Radiol. Mai 2020.* - Impact Factor: 6,091

WISSENSCHAFTLICHE KONFERENZBEITRÄGE

Paper Präsentation

- Marticorena Garcia SR, Schmuck R, Bahra M, **Burkhardt C**, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I. Precise stiffness-based detection of pancreatic carcinoma by tomoelastography. Vortrag, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 11.–16. Mai 2018, Montreal (CA)
- Marticorena Garcia SR, Schmuck R, **Burkhardt C**, Guo J, Hamm B, Braun J, Bahra M, Sack I. Multifrequency magnetic resonance elastography for detection of pancreatic carcinoma boundaries. Poster, Europäischer Radiologenkongress (ECR), 27. Februar–3. März 2019, Wien (AT)
- Marticorena Garcia SR, **Burkhardt C**, Schmuck R, Tzschätzsch H, Hamm B, Bahra M, Braun J, Sack I. Full-field-of-view elastograms assessed by time-harmonic elastography allow full separation of pancreatic ductal adenocarcinoma. Poster, Europäischer Radiologenkongress (ECR), 27. Februar–3. März 2019, Wien (AT)
- Marticorena Garcia SR, Guo J, Tzschätzsch H, Althoff CE, **Burkhardt C**, Dürr M, Halleck F, Budde K, Jöhrens K, Hamm B, Braun J, Sack I, Fischer T. Comparison of Magnetic Resonance Elastography and Ultrasound Shear Wave Elastography for Long-term Monitoring of Direct Antiviral HCV-treatment. Vortrag, Radiological Society of North America Annual Meeting (RSNA), 25.–30. November 2018, Chicago (US)

- Marticorena Garcia SR, Tzschätzsch H, Althoff CE, **Burkhardt C**, Dürr M, Halleck F, Budde K, Jöhrens K, Hamm B, Fischer T, Sack I, Guo J. Assessment of Treatment Outcome in Chronic Hepatitis C Virus Infected Patients with Liver Stiffness Measured by Magnetic Resonance Elastography. Poster, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 16.–21. Juni 2018, Paris (FR)
- Marticorena Garcia SR, **Burkhardt C**, Schmuck R, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I. Tomoelastography of pancreatic tumors: Preliminary results. Poster, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 16.–21. Juni 2018, Paris (FR)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen Dank aussprechen, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Stephan Marticorena Garcia, und Prof. Ingolf Sack, die mich als Betreuer in meinem Promotionsvorhaben sowohl fachlich als auch menschlich stets hervorragend unterstützten.

Zudem möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe, der AG Elastography, für produktive Diskussionen und fachlichen Austausch im Rahmen meines Projektes bedanken.

Zuletzt danke ich meinen Eltern und Freunden für die bedingungslose Unterstützung, Motivation und Geduld während meines schulischen und akademischen Werdeganges.